FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N° 429

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

José CHELALA-AGUILERA

Né le 29 octobre 1906 à Gibara (Cuba)

ÉTUDE

DES

TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE ET LEUR TRAITEMENT

Président : M. CLERC, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

José CHELALA-AGUILERA

Né le 29 octobre 1906 à Gibara (Cuba)

ÉTUDE

DES

TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE ET LEUR TRAITEMENT

Président : M. CLERC, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1932

LE DOYEN. . . BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. CUNÉO. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE et MULON.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN . . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri. . . . . Pathologie médicale.
BROCQ . . . . Pathologie chirurgicale.
BRULÉ . . . . Pathologie médicale.
BUSQUET . . Pharmacologie.
CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
CATHALA . . Pathologie médicale.
CHABROL . . Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT. . . Physiologie.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.
DOGNON . . . Physique.
DONZELOT. . Pathologie médicale.
ECALLE . . . Obstétrique.
FEY . . . . . Urologie.
GASTINEL . . Bactériologie.
GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
GIROUD . . . Histologie.
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HAZARD . . . Pharmacologie.
HOVELACQUE Anatomie.
HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
HUTINEL. . . Pathologie médicale.
JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
LAROCHE(Guy) Pathologie médicale.
LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI. Neurologie et psychiatrie.
LIAN. . . . . Pathologie médicale.
N . . . . . Histologie.
MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
MOREAU . . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. . . . Pathologie chirurgicale.
MOURE . . . . Pathologie chirurgicale
N. . . . . Histologie.
OBERLING . . Anatomie pathologique.
OLIVIER . . . Anatomie.
PIEDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES . . . Obstétrique.
QUENU. . . . Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils . Physiologie.
SANNIÉ . . . Chimie biologique.
SÉZARY. . . . Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
VAUDESCAL . Obstétrique.
VELTER . . . Ophtalmologie.
VERNE . . . . Histologie.
VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT . . . . Obstétrique.
LEQUEUX . . . . Obstétrique.
LEROUX . . . . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
REFTERER. . Histologie.
ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé. . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde gratitude.

A M. le Professeur H. VAQUEZ

Membre de l'Académie de Médecine

Qu'il veuille bien recevoir ici le témoignage de notre respectueuse admiration.

A M. le Professeur CLERC
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A M. le Docteur D. M. GOMEZ

Dont les conseils nous ont été si utiles dans la rédaction de cette thèse.

A MES CAMARADES

INTRODUCTION

Lorsque la sécrétion interne de l'ovaire vient à faire défaut, soit à la suite d'une ménopause naturelle, d'une intervention chirurgicale, de l'action des rayons X ou d'une affection des annexes, on voit survenir fréquemment des troubles, extrêmement variés, aussi bien dans leurs manifestations que dans leur nature.

Nos recherches bibliographiques nous ayant montré qu'aucun travail d'ensemble n'a été consacré à ce sujet, nous avons cru utile de reprendre cette question à la lumière des données récentes de la physiologie et de la clinique.

Ce travail se divise en deux parties : la première sera consacrée à la physiologie ; la seconde à la clinique, cette dernière comportant notamment un certain nombre d'observations que nous avons pu suivre dans le Service de M. le Professeur Vaquez.

PREMIÈRE PARTIE

PHYSIOLOGIE

PHYSIOLOGIE

L'influence de la sécrétion interne de l'ovaire sur les différentes fonctions de l'organisme, et notamment sur le fonctionnement des glandes endocrines est actuellement une notion courante en physiologie et on comprend que lorsque cette sécrétion vient à faire défaut, des troubles plus ou moins importants, d'une ou de plusieurs de ces fonctions, puissent faire leur apparition.

Nous allons passer en revue, d'une façon très résumée, quelques-unes des influences de la sécrétion ovarienne sur le fonctionnement d'autres organes, mais auparavant décrivons, en quelques mots, les relations existant entre le corps jaune de l'ovaire et la menstruation.

Relations du corps jaune avec la menstruation normale

On s'est demandé depuis longtemps si le corps jaune ne jouait pas un rôle important dans la menstruation normale.

A cet égard il nous paraît intéressant de citer avant

tout les recherches de Ochsner. Cet auteur a observé que lorsque le corps jaune n'accomplit pas sa régression physiologique normale dans l'ovaire de la vache, l'animal devient stérile et son état peut être comparé à celui d'une femme atteinte d'aménorrhée. L'extirpation chirurgicale du corps jaune dans un cas semblable amène la restauration de la fécondité. D'autre part, on sait que lorsque la femelle devient enceinte le corps jaune ne régresse pas et demeure pendant toute la durée de la grossesse ; c'est le corps jaune permanent de la grossesse.

On a pu étudier la présence du corps jaune chez la femme après les interventions chirurgicales sur les organes génitaux. Dans ces conditions on a observé qu'au cours des opérations pratiquées pendant la menstruation l'ovaire ne renfermait pas de corps jaune. Au contraire, au cours des opérations pratiquées dans l'intervalle des règles on a pu constater la présence des corps jaunes dans l'ovaire.

Dans quelques cas où l'on a pratiqué l'extirpation du corps jaune pendant des interventions pour déviations utérines, on a souvent observé dans les trois à cinq jours suivants une hémorragie semblable en tous points à celle des périodes menstruelles normales.

Ces constatations amènent à penser que non seulement le corps jaune n'a aucun rôle dans la production des règles, mais bien au contraire sa présence dans l'ovaire empêche les règles de se produire. Cette opinion est confirmée par le fait qu'on a pu démontrer

l'action antiménorragique de l'extrait de corps jaune dans certains cas d'hémorragies d'origine ovarienne. De plus, on sait que la durée normale du corps jaune périodique, avant que sa régression ne commence, est de trois semaines, ce qui correspond précisément à la durée de la période inter-menstruelle.

Ovaire et glandes endocrines

On connaît la corrélation étroite des différentes glandes à sécrétion interne : l'ovaire n'échappe pas à cette règle générale.

Etudions tout d'abord une des relations des plus importantes de la sécrétion ovarienne: celle qu'elle présente avec la surrénale.

Les travaux de Champy et Gley ont montré d'une façon indiscutable que l'extrait ovarien a une action antagoniste de celle de l'adrénaline. D'autre part, on observe une hypertrophie de l'écorce surrénale à la suite de l'ablation des ovaires. Rumbry, après cette opération, a même vu le poids des capsules surrénales chez le lapin quadrupler en trois mois.

D'ailleurs, l'idée qu'il doit exister une relation étroite entre l'appareil génital et les glandes surrénales s'éveille déjà par la constatation de l'origine embryologique commune des glandes génitales et surrénales, ainsi que par la constatation de tissu surrénal accessoire dans le territoire de l'appareil génital et la coexistence, constatée à plusieurs reprises, de troubles de développement de cet appareil et des capsules.

Nous allons passer en revue un peu plus en détail ces différents points communs :

Embryologiquement, l'ovaire et la surrénale reconnaissent une même origine ; elles proviennent de l'éminence génitale d'origine mésodermique, qui se forme chez l'embryon de chaque côté du mésentère pendant les quatrième et cinquième semaines. La partie supérieure de l'éminence génitale donne naissance à la substance corticale de la surrénale : la partie inférieure de l'éminence donne la glande génitale.

Au point de vue *histologique*, les cellules ovariennes et les cellules sidérophiles de la surrénale présentent les mêmes affinités tinctoriales. D'autre part, on observe les mêmes caractères généraux pour les cellules folliculaires et interstitielles de l'ovaire que pour les éléments cellulaires de la corticale surrénale (Mme Mulon).

La physiologie nous montre aussi de façon évidente les relations existantes entre l'ovaire et la surrénale. Nous avons déjà cité plus haut les expériences de Rumbry ; nous ajouterons maintenant celles de Kolmer sur le cobaye, qui ont montré que la surrénale présente dans sa couche corticale des variations parallèles aux diverses phases du cycle ovarien. On sait, d'autre part, que chez la femme la corticale de la surrénale subit une hyperplasie pendant la grossesse et cette hypertrophie persiste un certain temps après l'accouchement si la femme allaite son enfant.

Citons encore les expériences de Joffre et Marine.

Ces auteurs ont pratiqué une double surrénalectomie sur une série de lapins et ils ont observé dans les trois

quarts des cas environ une augmentation évidente des glandes génitales et particulièrement une hypertrophie des cellules interstitielles représentant la glande à sécrétion interne. Chez d'autres animaux ils ont pratiqué seulement une surrénalectomie partielle et ils n'ont observé alors aucune modification des ovaires. D'autre part, divers auteurs ont montré que l'opothérapie surrénale entraîne chez les animaux une hypertrophie notable des ovaires.

Chez les animaux castrés on observe une hyperplasie considérable de la zone corticale de la surrénale, ainsi qu'une accumulation de pigment dans la zone réticulée.

Citons, enfin, le cas de Boivin, qui a la valeur d'une expérience :

Il s'agissait d'une jeune fille aménorrhéique atteinte d'une tumeur surrénale. On pratiqua l'ablation de la tumeur et l'on vit la menstruation se rétablir par la suite.

Tous ces faits prouvent surabondamment l'intimité des relations qui existent entre l'ovaire et la surrénale. La clinique vient, d'ailleurs, confirmer toutes les données précédentes. L'hypertrophie de la surrénale, qui entraîne une exagération des produits de sécrétion interne de cette glande, s'accompagne d'une modification profonde des signes extérieurs de la féminité : ces modifications sont plus ou moins accentuées selon l'époque de la vie où survient la lésion surrénale, mais se caractérisent toujours par la tendance au virilisme.

Au contraire, l'atrophie de la surrénale, dont le type clinique classique est la maladie d'Addison, s'ac-

compagne de troubles génitaux constants, consistant essentiellement en aménorrhée et frigidité : les organes génitaux s'atrophient. L'insuffisance surrénale peut se manifester au moment de la ménopause : elle entraîne alors certaines manifestations morbides bien connues, parmi lesquelles nous signalerons *les bouffées de chaleur, les troubles vaso-moteurs périphériques, la tachycardie, la faiblesse, l'asthénie, les troubles digestifs avec anémie et la constipation.*

Tous ces faits cliniques confirment les relations très étroites qui existent entre l'ovaire et la surrénale, et nous montrent que la surrénale corticale stimule le développement des organes génitaux, son hypertrophie entraîne le virilisme alors que son insuffisance entraîne l'atrophie génitale.

Quand à la médullaire surrénale, nous avons eu l'occasion de voir qu'elle est angiotonique, hypertensive, antagoniste physiologique des ovaires.

Si les rapports entre la sécrétion ovarienne et celle de la surrénale semblent définitivement démontrés, du moins au point de vue expérimental, il n'en est pas de même pour les autres glandes endocrines. Mais si l'expérimentation ne nous a pas encore donné ces preuves décisives, il en est tout autrement de la clinique qui, avec ses expériences « spontanées », nous a fourni tout un faisceau de données nous permettant d'ores et déjà d'être plus ou moins fixés sur l'action indiscutable de l'ovaire sur maintes fonctions endocrines : la thyroïde, l'hypophyse, etc.

Nous n'en disons pas plus pour l'instant, nous réser-

vant d'y insister à propos de la partie clinique où nous apportons des observations tout à fait démonstratives à cet égard.

Ovaire et système vago-sympathique

On connaît bien aujourd'hui les relations très intimes qui existent entre le système nerveux et certaines glandes de l'organisme. La nature des relations neuro-glandulaires peut être interprétée de deux façons : ou bien ces relations sont constantes et il existe un système neuro-glandulaire unique et bien lié ; ou bien, au contraire, ces relations ne sont qu'éventuelles et il existe alors deux systèmes distincts et autonomes (Pachon). Quoi qu'il en soit, ce qui est certain c'est que toute altération du fonctionnement des glandes endocrines retentit immédiatement sur le tonus du sympathique : c'est ainsi que l'insuffisance ovarienne produit toute une série de phénomènes végétatifs que nous avons déjà eu l'occasion de signaler : nous avons dit, en effet, que l'ovaire était considéré comme une glande à effet sympathico-dépresseur. L'insuffisance ovarienne est, d'ailleurs, un syndrome fréquent qui traduit la suppression brusque de la sécrétion interne de l'organe.

Nous avons parlé à plusieurs reprises de l'action de l'ovaire sur le tonus végétatif, l'état d'équilibre fonctionnel dans lequel se trouvent nos organes par l'action double et antagoniste du système sympathique et parasympathique.

On étudie le tonus végétatif par l'épreuve de l'atropine et de l'orthostatisme de Daniélopolu et Carniol. Voici le principe de leur méthode :

Supposons qu'un individu couché ait 70 pulsations par minute. Faisons-lui des injections intraveineuses d'atropine jusqu'à ce que le vague soit complètement paralysé. A ce moment le cœur n'est plus influencé par le vague et dépend uniquement du sympathique. Le nombre de pulsations augmente, jusqu'à un chiffre maximum : supposons que ce chiffre soit par exemple 120. Ce chiffre, 120, nous indique évidemment le tonus absolu du sympathique (puisque c'est le sympathique seul qui commande le cœur dans les conditions expérimentales indiquées).

Si on retranche de ce chiffre 120, représentant le tonus absolu du sympathique, le chiffre initial de pulsations, 70, on obtient le chiffre 50, qui représentera évidemment la force d'inhibition du vague, c'est-à-dire le tonus du vague.

Mais pour que l'expérience puisse donner des résultats démonstratifs il est nécessaire de pouvoir apprécier à quel moment et à quelle dose d'atropine le vague est complètement paralysé et partant inexistant en tant qu'inhibiteur.

La disparition du réflexe oculo-cardiaque peut déjà nous donner une première indication, mais elle est infidèle et inconstante. Danielopolu emploie une méthode assez simple : la tachycardie orthostatique. Supposons, comme tout à l'heure, que le rythme normal d'un individu couché soit de 70 : lorsque cet individu passe à la

position debout ce rythme s'accélère et passe par exemple à 78. Si l'individu se recouche le rythme revient immédiatement au chiffre initial de 70. Faisons maintenant une injection d'atropine à cet individu : si la dose injectée est insuffisante pour paralyser complètement le vague, la tachycardie orthostatique se produira évidemment, mais lorsque l'individu se recouche le pouls revient et tombe ensuite au-dessous du chiffre initial. Si le vague avait été complètement paralysé ce ralentissement ne se serait pas produit lors du passage du sujet de la position debout à la position couchée.

C'est-à-dire que le chiffre du pouls tombe au-dessous du chiffre initial 80, après injection d'atropine.

D'après Danielopolu et Carniol cette méthode permet de déterminer avec beaucoup de précision le moment où le vague est complètement paralysé. En tout cas, cette méthode est incontestablement supérieure à celle basée sur le réflexe oculo-cardiaque.

Sécrétion ovarienne et régulation de la pression sanguine

Schickelé, le premier, a démontré par des expériences sur les animaux l'influence nette des extraits d'ovaire sur la tension artérielle, particulièrement sur l'appareil vaso-moteur. Ces constatations l'ont conduit à conclure que le défaut de la fonction ovarienne doit avoir un retentissement sur le tonus du sympathique.

On sait que l'ovaire est actuellement classé parmi les glandes endocriniennes à effet sympathico-dépresseur.

On connaît bien aujourd'hui, d'autre part, l'effet vaso-constricteur du sympathique. Toutes les fois qu'il y aura hyperfonctionnement ovarien il y aura une dépression marquée du sympathique, d'où vaso-dilatation et par conséquent chute de la tension artérielle. Au contraire, lorsqu'il y aura hypofonctionnement ovarien, l'effet inverse se produira, c'est-à-dire qu'il manquera l'action frénatrice de l'ovaire sur le tonus du sympathique, d'où vaso-constriction et hypertension artérielle.

Ceci nous fait déjà entrevoir les effets de la ménopause et de la castration sur la tension artérielle : l'hypofonctionnement de l'ovaire ou son ablation, en supprimant son effet dépresseur sur le sympathique, sera cause d'hypertension. Les sécrétions de l'ovaire paraissent, en effet, avoir une action hypotensive. Leur suppression ou leur diminution provoque l'élévation de la tension artérielle. Daléas (*Thèse de Toulouse*, 1922) étudiant les accidents tardifs de la castration ovarienne trouve d'une façon constante une augmentation de la tension.

Les recherches faites par divers auteurs ont mis en évidence l'action des extraits d'ovaire sur la tension artérielle. On a fait beaucoup d'expériences pour démontrer cette action, en employant surtout des ovaires de vache, mais aussi des ovaires de jument, brebis, lapins, etc.

Champy et Gley ont démontré, par leurs expériences et leurs travaux, que les extraits ovariens ont une action franchement hypotensive : en injectant dans la veine d'un chien 5 cc. d'une macération à 1/5 d'ovaire de

vache, ils ont observé une chute de tension variant de 5 à 9 centimètres de mercure.

D'autres auteurs ont confirmé ce résultat, et sont arrivés à la conclusion que les extraits d'ovaires de vache, gravide ou non, déterminent une forte chute de la tension artérielle ; lorsque la pression commence à se révéler il se produit souvent des ondulations vaso-motrices très nettes : ces ondulations s'obtiennent plus facilement si l'on emploie des extraits de vache gravide. L'action des extraits d'ovaire sur la tension artérielle n'est pas empêchée par l'injection préalable d'atropine (Busquet). L'action hypotensive des extraits d'ovaire est très puissante : elle peut contre-balancer l'action hypertensive de l'adrénaline, si la dose de cette dernière n'est pas trop élevée.

Toutes ces expériences ont été faites avec des ovaires de vache, les extraits d'ovaires de jument et de brebis ont été trouvés inactifs ou à peu près. Par contre, les extraits d'ovaire de lapine ou de truie ont une action très marquée sur la tension artérielle. Ceux de truie sont les plus actifs de tous. Les extraits de chienne ou de femme se sont montrés peu efficaces. Dans toutes ces expériences on s'est servi d'ovaires débarrassés de leurs corps jaunes. L'action des extraits de corps jaunes a été étudiée à part, et les résultats obtenus ont été les suivants :

Les extraits de corps jaunes périodiques de vache produisent une très légère diminution de la tension artérielle.

Au contraire, les extraits de corps jaunes de la gros-

sesse sont très hypotenseurs et produisent aussi une diminution de l'amplitude des contractions cardiaques. Si la dose employée est très forte le cœur s'affaiblit considérablement, la respiration s'arrête, et l'animal meurt. On voit, donc, que ce sont les extraits de corps jaunes de vache gravide qui sont les plus actifs, alors que les corps jaunes périodiques sont peu actifs.

Les extraits de corps jaunes de truie déterminent des phénomènes analogues à ceux qu'on observe avec les extraits d'ovaire du même animal.

Les extraits de corps jaunes de jument et de brebis se sont montrés inactifs ou très peu actifs. Les extraits de corps jaunes de truie sont les plus actifs.

DEUXIÈME PARTIE

CLINIQUE

SYNDROMES HYPERTENSIFS

Il est de notion courante que parmi les causes de l'hypertension artérielle une place importante est réservée à la suppression des règles chez la femme.

Que la ménopause survienne spontanément, qu'elle soit la conséquence d'une intervention chirurgicale, des rayons X, ou d'une affection médicalo-chirurgicale des organes génito-pelviens, on voit assez souvent, dans ces diverses éventualités, des troubles très variés apparaître : parmi ceux-ci, *l'augmentation anormale de la pression artérielle est un des plus fréquents.*

MM. Vaquez et Leconte, dans une statistique portant sur 1000 hypertendus ont constaté sur 308 femmes : 55 fois une augmentation excessive de la pression après le retour d'âge ; 9 fois après l'hystérectomie totale ; 22 fois à la suite de fibromes.

A la suite de Vaquez et Leconte de nombreux auteurs ont rapporté des observations d'hypertension de la ménopause, naturelle ou provoquée.

Pélissier, dans sa thèse, rapporte notamment, parmi beaucoup d'autres, l'observation d'une femme ayant subi une ménopause chirurgicale à l'âge de 19 ans. A

38 ans, on constate chez elle une augmentation anormale de la tension artérielle.

Paillard a publié des observations analogues et la thèse de M. Sagarra, publiée au début de l'année 1930, est très illustrative à ce sujet.

Pathogénie

D'après les données physiologiques exposées antérieurement nous avons déjà pu penser que l'hypertension était due à la suppression de la sécrétion interne de l'ovaire : nous savons, en effet, que les extraits d'ovaire sont hypotenseurs. Nous connaissons, de plus, les relations existant entre les ovaires et les autres glandes de l'organisme, notamment les surrénales. Au point de vue de la tension artérielle il y a deux sortes de glandes endocrines : 1° Les glandes dont les extraits sont hypertensifs (surrénales) ; 2° celles dont les extraits sont hypotenseurs (ovaires). L'action antagoniste de ces glandes se contrebalance et s'équilibre à l'état normal. S'il survient une rupture de l'équilibre endocrinien il se produit une hypertension ou une hypotension selon le sens dans lequel cet équilibre s'est rompu. C'est ainsi qu'au moment de la ménopause l'absence du rôle hypotenseur de l'ovaire produit une rupture de l'équilibre endocrinien qui se manifeste par la prédominance de l'action hypertensive de la surrénale. C'est, par conséquent, la prédominance de la fonction surrénale sur la fonction ovarienne qui produit, au moment de la mé-

nopause, l'élévation de la tension artérielle, selon la théorie pathogénique de Vaquez.

Il existe actuellement une autre théorie, très généralement admise, qui paraît mieux s'adapter aux faits cliniques : c'est la théorie de l'hypertension par hypertonie sympathique, l'ovaire étant aujourd'hui considéré, ainsi que nous l'avons déjà dit, comme une glande à effet sympathico-dépresseur. Le défaut de la sécrétion ovarienne supprimerait l'action frénatrice de l'ovaire sur le sympathique, ce qui entraînerait la vaso constriction et partant l'hypertension : l'hypertension de la ménopause pourrait, donc, être rangée parmi les hypertensions sympathicotoniques. Cette théorie n'est d'ailleurs pas opposée à la théorie glandulaire : elle vient, au contraire, la compléter, étant donné les rapports entre les glandes endocrines et le sympathique.

Donc, en résumé, l'hypertension ne serait pas produite par l'action directe des sécrétions internes des glandes hypertensives mais par l'action de ces glandes sur le système nerveux végétatif, les produits déversés dans le sang par les glandes endocrines faisant partie des excitants ou des dépresseurs normaux de l'excitabilité du système nerveux sympathique. Cette théorie peut nous expliquer pourquoi l'élévation de la tension artérielle n'est pas constante lors de la ménopause, et pourquoi elle apparaît beaucoup plus lentement, plus progressivement, insensiblement, à la suite de la ménopause naturelle qu'à la suite de l'ablation chirurgicale des ovaires.

Dans le premier cas, l'organisme a le temps de

s'adapter progressivement à son nouvel état glandulaire, l'équilibre humoral peut se stabiliser plus ou moins, tandis que dans le second cas l'équilibre glandulaire est brusquement rompu : l'action frénatrice de l'ovaire sur le sympathique manque brusquement, et comme conséquence la tension artérielle s'élève rapidement.

Ceci explique aussi le fait que l'hypertension n'est jamais aussi élevée à la suite de la ménopause naturelle qu'à la suite de l'ovariotomie (Paillard) : dans la ménopause naturelle l'insuffisance ovarienne s'installe progressivement, comme le prouve l'irrégularité des règles à cette période, et elle n'est peut-être pas totale, alors que dans l'extirpation chirurgicale la sécrétion ovarienne fait défaut brusquement et complètement : il y a une rupture brusque de l'équilibre endocrinien et l'hypertension se manifeste plus rapidement et atteint des chiffres plus élevés que dans la ménopause spontanée. Il se réalise dans l'organisme une accoutumance progressive dans la ménopause naturelle, qui n'a pas le temps de se produire dans la castration. C'est pourquoi il paraît utile de faire suivre l'intervention chirurgicale de l'administration à dose suffisante des extraits ovariens afin d'éviter, dans la mesure du possible, la rupture brusque de l'équilibre endocrinien qui est la conséquence immédiate de la castration.

Par conséquent, et pour résumer la question, on peut actuellement considérer que la ménopause peut être la cause essentielle ou tout au moins adjuvante de l'hypertension. La relation de cause à effet entre les fonctions

ovariennes et la tension artérielle ne peut plus être mise en doute : elle devient surtout frappante dans la ménopause artificielle consécutive à la castration chez la femme. L'hypertension est primitive, indépendante, au moins à son début, de toute lésion organique. Elle est due à un trouble fonctionnel des organes régulateurs de la tension artérielle, à un trouble de l'équilibre endocrinien normal.

Actuellement on sait, en outre, que les surrénales ne sont qu'un des éléments d'un système d'organes (organes chromafines, producteurs d'adrénaline) disposés le long du sympathique et dont la structure est identique.

Syndromes psychiques et thyroïdiens

On sait depuis longtemps que parmi les multiples causes qui donnent lieu à un déséquilibre mental, la ménopause occupe un rang important et l'excellente thèse de Walleteau de Mouillac est très illustrative à ce sujet.

Voici deux observations empruntées à cet auteur, où les troubles psychiques ont apparu en même temps qu'un trouble profond dans l'anatomie et dans le fonctionnement de la thyroïde.

Mélancolie avec hypertrophie thyroïdienne succédant à la ménopause (C. Parthon, *Revue Neurologique).*

Obs. I. — Mme A..., 58 ans, entre à l'hôpital Pantelimon, service de M. le Dr Turbure, le 23 janvier 1906. Nous ne

trouvons rien d'important à signaler dans ses antécédents héréditaires. La malade a encore un frère bien portant. Elle a été menstruée pour la première fois à treize ans, mais les règles n'ont reparu après, pour continuer normalement, qu'à l'âge de dix-sept ans. Mariée pour la première fois à l'âge de vingt ans, elle eut de ce mariage quatre enfants, dont un seul est encore vivant. Les autres ont succombé en bas-âge (entre sept et dix mois). Elle n'a pas eu d'avortement. A 23 ans, nous enregistrons une rougeole. Son premier mari étant un alcoolique, elle l'a quitté pour se remarier de nouveau plus tard. Mais ce deuxième mariage ne fut pas plus heureux que le premier. Une fille issue de ce deuxième mariage et âgée actuellement de 23 ans est bien portante.

A 32 ans, la malade a eu une fièvre thyphoïde. La ménopause survint il y a trois ans. En même temps son cou commença à grossir au point qu'elle arriva à présenter un véritable goitre. Il y a un an, elle a présenté la sensation de chaleur caractéristique des troubles relevant de l'insuffisance ovarienne ou de l'hyperthyroïdisme. Elle buvait beaucoup d'eau pour lutter contre cette sensation, mais, d'après son dire, elle n'urinait pas plus que d'habitude. Elle n'aurait pas observé une transpiration exagérée (phénomène fréquent à la ménopause).

Les troubles mentaux ont débuté également il y a un an. Elle commença à distribuer des choses qui lui appartenaient. Un soir elle porta ses objets chez une de ses voisines Elle prétend qu'elle se rendait parfaitement compte de ce qu'elle faisait et qu'elle n'avait aucune raison d'agir de cette façon mais elle ne le faisait pas moins. La malade, cuisinière de son état, n'était plus capable de s'acquitter suffisamment bien de son service, ce qui détermina son maître à la congédier.

Elle fut enfin internée à l'hôpital Pantelimon. A son entrée dans le service, on constate ce qui suit : La malade, de taille moyenne, présente un développement moyen égale-

ment de son tissu musculaire et adipeux. Son corps thyroïde présente une hypertrophie manifeste. Pas d'exophtalmie ou d'autres phénomènes oculaires. Elle ne présente pas non plus une tachycardie manifeste; pourtant son pouls est plutôt fréquent (86 par minute). Elle ne présente plus la sensation de chaleur ni d'autres troubles de la sensibilité subjective et objective. Les réflexes sont normaux. Pas de troubles apparents des différents viscères. La digestion semble se faire assez bien et la malade n'est pas constipée.

Au point de vue psychologique, nous nous trouvons en face d'une malade anxieuse, qui ne reste presque jamais dans son lit, mais se promène dans les salles et les corridors. Elle ne parle jamais d'elle-même. Si on la questionne, elle répond correctement et on constate que la malade est parfaitement orientée dans le temps et l'espace. Elle sait où elle se trouve, l'an, le mois où nous sommes, les fêtes les plus proches (Pâques), etc.

Mais elle présente, par contre, des troubles manifestes du côté de l'affectivité. Elle se voit très malheureuse. Elle nous dit qu'elle n'est ni morte ni vivante ; qu'elle n'a plus de cœur, en entendant par ces expressions qu'elle n'est plus capable de s'émouvoir. Pourtant elle parle avec pitié de ses enfants, qu'elle croit également malheureux. Si auparavant, dit-elle, il lui était arrivé de tels malheurs, de rester sans occupation, de perdre ses objets, etc..., elle aurait versé des larmes, mais aujourd'hui elle ne peut plus pleurer. Elle se sent comme ivre morte, pire que tout le monde.

Dans l'interprétation de ces troubles sénesthésiques, elle manifeste des idées de culpabilité, d'auto-accusation. Elle a péché contre la religion et c'est probablement à cause de cela que Dieu la punit en la rendant si malheureuse, pire que tout le monde, ni morte ni vivante. Elle a été protestante et a passé au catholicisme quand elle s'est mariée. Elle s'accuse également que dans sa jeunesse, bien qu'elle fréquentât l'église, elle pensait ailleurs au lieu de prier. Elle a

envoyé à la confession certaines servantes à mœurs légères, Pour tous ces péchés, pense-t-elle, le Bon Dieu la punit maintenant !

Mais toutes ces idées d'auto-accusation, toutes ces interprétations lui viendraient seulement maintenant, après l'apparition de ses troubles cénesthésiques.

Elle estime que ses enfants aussi doivent subir des malheurs à cause d'elle et que ce n'est qu'à elle et aux siens qu'il arrive de si épouvantables malheurs que personne au monde n'a subis jusqu'à présent.

Si on lui demande si elle mange avec appétit, elle répond qu'elle n'a plus besoin de manger. Elle manifeste le désir de mourir, et de fait elle a fait une espèce de tentative de suicide.

Le 9 mai 1906, elle disparut de l'hôpital le matin et sans être observée. Elle fut trouvée le soir du 11 mai dans un point voisin de l'hôpital. Elle présentait de nombreuses piqûres de moustiques. Interrogée sur la raison de sa fuite, elle répondit que c'était pour mourir plus tôt.

Elle étend ses idées de ruine aussi aux objets qui l'entourent, qui se détériorent à cause d'elle. C'est ainsi qu'elle prétend que le robinet d'eau n'est plus dans le même état qu'il était quand elle est entrée dans le service comme cuisinière ; elle trouvait les ustensiles cassés, etc. C'étaient les autres domestiques, ou à l'hôpital les autres malades, ou les infirmières qui faisaient ces choses pour lui faire mal à elle.

Mais ce n'est pas ici un véritable délire de persécution car ainsi que nous l'avons vu, la malade trouve en elle, en sa conduite de jadis, en son manque d'accomplissement des devoirs religieux, la source de tous ses maux. Elle est une auto-accusatrice.

D'ailleurs, les objets peuvent se détériorer par le seul fait qu'elle les a touchés. Elle soutient qu'une fois comme elle tenait une brossse entre ses mains, les poils de cette brosse se sont brûlés spontanément.

Elle prétend les avoir vu brûler, mais — sur notre demande — elle nous dit n'avoir pas senti l'odeur caractéristique du poil brûlé.

Mélancolie goître ménopausique.

Obs. 2. — Mme B..., 49 ans. Mariée, elle est mère d'un fils et d'une fille et n'a pas eu de fausse-couche.

Elle n'a jamais eu de grave maladie dans son enfance et jusqu'à ces derniers temps sa santé fut toujours bonne. Ce qui nous frappe d'abord c'est une hypertrophie du corps thyroïde à gauche : ce grossissement s'est manifesté vers l'âge de quarante-cinq ans, au moment de la ménopause. La malade n'avait point de battements de cœur ni de bourdonnements de tête. Le jour de la deuxième fête de Pâques, elle fut très impressionnée par l'orage qui éclata dans la soirée ; elle avait été très triste toute la journée, avec des envies de pleurer sans savoir pourquoi. Elle a eu des ennuis de commerce il y a vingt ans et depuis ce moment elle a toujours eu des regrets du passé.

On ne relève point de choc moral précèdent l'accès signalé. La malade sentit un étourdissement. Depuis ce moment elle ressent un tremblement dans tout le cœur ; avec battements de cœur surtout la nuit. Le matin, quand elle se lève, elle est plus fatiguée : elle est tout étourdie, envahie de tristesse, préoccupée de l'avenir, comme représentations mentales, elle voit des enterrements. Pourtant, physiquement, elle n'est pas abattue quand elle se lève. Il y a des heures où elle est assez calme. Elle doit bien dormir, bien qu'elle ait passé quelques nuits sans sommeil, assaillie, quand elle s'assoupissait, de la suite ordinaire de ses idées tristes. Elle n'a point de cauchemars. Elle est découragée et incapable de travailler.

On note : un assez bon appétit ; de la constipation parfois,

un pouls radial très petit, un très léger frémissement du cœur ; pas de perte de mémoire.

La malade est soignée par le traitement décongestif et la thyroïdine. Le 28 juin elle va mieux et paraît plus souriante. Son cou s'est sensiblement dégonflé et le goitre est devenu plus souple. Le diamètre du cou est de 38 centimètres. 12 juillet. Le cou a diminué de 1 centimètre. L'état mental est toujours le même. La malade présente des phénomènes de congestion après les repas.

Syndromes vago-sympathiques

On voit fréquemment des femmes à l'époque de la ménopause chez lesquelles on ne décèle, par aucun de nos moyens actuels, les troubles objectifs que nous avons décrits dans les chapitres précédents, et qui cependant accusent les symptômes subjectifs les plus variés : Troubles de la vue (brouillards devant les yeux), bouffées de chaleur, tachycardie, surtout émotive, céphalées, etc. etc.

Leur pression artérielle, notamment la pression moyenne, est normale, ainsi que l'examen du rein et des autres organes.

Cependant si on fait un examen attentif en s'orientant du côté du système vago-sympathique, on décèle très souvent les troubles que nous avons déjà décrits.

Nous avons étudié plusieurs cas de ce genre et nous avons constaté que presque toujours il s'agit d'une sympathicotomie plus ou moins marquée.

Voici une observation, parmi beaucoup d'autres, où ces symptômes disparurent à la suite d'un traitement

par les *extraits pancréatiques désinsulinés* dont nous signalons plus loin l'importance.

Obs. 3. — Mme H..., 50 ans, vient consulter parce que depuis deux ans environ elle a commencé à souffrir de vertiges et des troubles divers de la vue. Elle accuse, en outre, des bouffées de chaleur très fréquentes et des angoisses de temps à autre.

A l'examen on ne constate rien de bien particulier. L'examen du cœur est négatif, à part un peu d'éréthisme cardiaque. La pression artérielle notamment est normale : la pression moyenne est de 9,5 cms. Hg. ; la maxima de 14, la minima de 7, chiffres absolument normaux.

L'examen des autres organes, des reins en particulier, ne révèle rien de pathologique.

Dans les antécédents on ne déeèle qu'une coqueluche à l'âge de 9 ans. Elle a été réglée à 13 ans, et est mère de 3 enfants bien portants.

A l'âge de 47 ans (il y a 3 ans) elle a eu ses dernières règles et n'a présenté aucun trouble à ce moment.

Ce n'est qu'il y a deux ans qu'elle commença à ressentir les symptômes dont il a été fait mention plus haut et depuis ce moment ils n'ont fait que s'accentuer de plus en plus.

On lui conseille de suivre un régime surtout végétarien peu salé et de prendre pendant 10 jours chaque mois, de la médication ovarienne (sous forme d'extrait ovarien). Le traitement étant prolongé pendant 3 mois l'état de la malade n'a fait qu'empirer. Il en fut de même pour d'autres traitements, notamment pour la médication iodurée et sédative

Sans rien changer à son régime on lui conseille de se faire un traitement par des injections intramusculaires *d'extraits pancréatiques désinsulinés* à raison de 10 piqûres de 20 unités (une chaque jour), traitement qui est prolongé pendant 4 mois. Au bout de la quatrième injection la malade se sent

déjà très soulagée de ses troubles. Les bouffées de chaleur et les palpitations se sont atténuées d'une façon considérable A la fin de la première série l'amélioration des symptômes subjectifs est telle qu'il ne persiste qu'un peu d'angoisse bien qu'à des moments beaucoup plus rares qu'au début.

Une semaine après ce premier traitement elle recommence de nouveau à ressentir de légers vertiges, mais l'administration de *sirop d'angioxyl* (2 cuillerées à café par jour) pendant une semaine les fait disparaître.

La deuxième série d'injections a une action encore plus heureuse et, à la troisième, tout symptôme disparaît.

L'action de la médication pancréatique a paru être définitive puisque 6 mois après la malade se sent absolument bien portante.

TRAITEMENT

Traitement opothérapique

Les troubles de la ménopause étant dus à la suppression de la sécrétion interne de l'ovaire, il a paru logique tout d'abord de suppléer à cette insuffisance par l'administration des extraits d'ovaire.

Les observations récentes ont montré que si les extraits d'ovaire ont une influence heureuse sur les troubles habituels de la ménopause, ils n'ont que peu d'action sur l'hypertension et même dans certains cas, la tension demeure élevée ou augmente encore. D'autres fois on a vu la tension baisser sans traitement ovarien. Il semble donc que les extraits d'ovaire n'ont pas d'action sur l'hypertension, et que dans les cas où la tension baisse en même temps que disparaissent les signes fonctionnels, on doive l'attribuer à une simple coïncidence ou peut-être à des extraits d'ovaire particulièrement actifs. La thérapeutique par les extraits d'ovaire est néanmoins à conserver, car ils ont paru donner dans certains cas une amélioration ou une disparition des troubles subjectifs de la ménopause.

Au point de vue pratique, on peut négliger les rôles respectifs des différents éléments de l'ovaire, notamment les fonctions attribuées aux follicules et au corps jaune : il est préférable d'employer des extraits totaux.

Ces extraits doivent avoir, autant que possible, une teneur constante en hormones afin que l'effet thérapeutique soit, lui aussi, aussi constant que possible. C'est pourquoi nous insistons sur la nécessité de se servir d'extraits d'une qualité parfaite, fabriqués avec des préparations très fraîches : ce n'est qu'ainsi qu'on peut être sûr d'utiliser tous les principes actifs qui peuvent y exister. D'autre part, les malades sont plus ou moins sensibles aux extraits ovariens d'origines diverses ; il n'est, donc pas indifférent d'employer n'importe quelle préparation. Selon les spécialités employées on peut obtenir des résultats plus ou moins appréciables.

Les extraits d'ovaire seront d'abord employés à doses croissantes. On commencera par 0 gr. 10 par jour, et l'on augmentera progressivement cette dose jusqu'à atteindre 0 gr. 45 ou 0 gr. 50 par jour : on les fera prendre de préférence le matin à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner.

Lorsqu'on n'obtiendra pas un résultat satisfaisant avec les extraits d'ovaire, ce qui arrive souvent, on pourra essayer le corps jaune, mais on devra surveiller sévèrement la posologie car il donne fréquemment des signes d'intolérance. On commencera, dans les cas moyens, par 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par jour et l'on augmentera cette dose progressivement et en surveillant la malade, jusqu'à 0 gr. 45 par jour.

D'une façon générale il suffit de faire prendre ces extraits aux malades par voie buccale, mais lorsqu'on n'arrive pas à des résultats suffisamment satisfaisants on pourra essayer la voie sous-cutanée, généralement bien supportée et qui donne des résultats plus rapides et plus constants. En général il suffit d'injecter 0 gr. 10 à 0 gr. 15 d'ovaire tous les jours ou tous les deux jours.

Il existe dans le commerce une préparation connue sous le nom de *folliculine* qui est un produit extrait du liquide contenu dans les follicules ovariens à maturité.

La *folliculine* est employée particulièrement chez les femmes ovariotomisées et au moment de la ménopause. On l'emploie sous trois formes : en injections (solution huileuse) sous cutanées profondes ou intra-musculaires, en comprimés et en ovules à la glycérine solidifiée.

Les résultats de l'opothérapie seront plus nets lorsqu'on l'aura prescrite peu de temps après la ménopause, mais ce qui est surtout essentiel c'est que la malade suive son traitement avec une grande régularité.

Opothérapie pluriglandulaire

Dans certains cas il est avantageux d'employer l'opothérapie pluriglandulaire au lieu du traitement strictement ovarien. On peut notamment associer l'opothérapie thyroïdienne à l'opothérapie ovarienne : on sait, en effet, que les troubles thyroïdiens sont fréquents au moment de la ménopause, ils sont dus à l'hyper ou à l'hypothyroïdie. Dans certains cas les troubles ovariens peuvent même être masqués par les troubles thyroï-

diens. C'est pourquoi il est très important de rechercher si les troubles d'hyperthyroïdie qu'on observe habituellement ne relèvent pas d'une insuffisance ou d'un dérèglement ovarien primitif. Dans les cas d'hyperthyroïdie, en effet, c'est l'extrait opothérapique ovarien qu'il faut donner pour voir disparaître les petits troubles basedowiens observés. Ce sont d'ailleurs, les troubles thyroïdiens qui rendent la déficience ovarienne pénible au moment de la ménopause.

Lorsqu'il s'agit de troubles d'hypothyroïdie on se trouvera bien d'associer les opothérapies ovarienne et thyroïdienne : on donne ainsi le temps à l'organisme de s'adapter progressivement à son nouvel état endocrinien.

Au point de vue pratique lorsqu'il existe des troubles de disthyroïdie on peut employer la poudre de corps thyroïde (extrait sec total) à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 25 par jour, selon le cas. Dans les cas où la dysthyroïdie n'est pas très minime de 1/2 à 1 milligramme.

On voit qu'en résumé ce n'est pas seulement l'insuffisance ovarienne qui produit les troubles si pénibles de la ménopause. L'insuffisance ovarienne est à l'origine du déséquilibre endocrinien, et les troubles observés à la ménopause constituent un syndrome pluriglandulaire traduisant le déséquilibre de tout le système endocrinien de l'organisme.

Opothérapie pancréatique

(Extraits pancréatiques désinsulinés)

On avait remarqué depuis longtemps que certaines insulines, lorsqu'on les administre en vue d'obtenir une amélioration d'autres affections — le diabète — avaient pour effet de diminuer les chiffres de la pression artérielle lorsque celle-ci était élevée.

M. Kisthinios démontra dans sa thèse inaugurale que ce sont les insulines impures qui présentent l'action la plus marquée sur la pression. Ce même auteur constata que ces même insulines possèdent un pouvoir antagoniste de celui de l'adrénaline.

Allant encore plus loin, MM. Gley et Kisthinios se demandèrent s'il n'existait pas, à côté de l'insuline, une autre subtance, différente de cette dernière, et n'ayant pas de pouvoir hypoglycémiant. Ils ont ainsi isolé un autre produit pancréatique qu'ils ont appelé *angioxyl*.

Nous n'insisterons pas sur les multiples applications de cette intéressante acquisition de la thérapeutique. Les travaux de MM. Vaquez, Gley, Kisthinios, Giroux, etc., en ont fait la mise au point.

Nous ne parlerons ici que de l'application des *extraits pancréatiques désinsulinés* dans les troubles de la ménopause.

Quelques auteurs ont administré ces extraits avec succès dans divers troubles fonctionnels d'ordre sympathique et d'origine endocrinienne.

MM. Giroux et Kisthinios ont obtenu des résultats très intéressants dans les syndromes basedowiens. La ques-

tion a été reprise par Kervarec qui a confirmé les recherches des auteurs précédents.

Cossa a signalé de très bons résultats dans les spasmes vasculaires de quelque nature qu'ils soient.

Targowla et Rubinowitch, Cassa et Trells, Meignant et Cossa l'ont utilisé avec succès dans certains états anxieux.

Tous ces résultats firent penser que l'emploi des *extraits pancréatiques désinsulinés* dans les troubles de la ménopause, devait avoir des effets heureux.

Le Docteur M. Sagarra dans son excellente thèse sur les rapports entre la fonction ovarienne et la pression artérielle rapporte plusieurs observations où l'hypertension de la ménopause a été favorablement influencée par les *exrtaits pancréatiques*. Et ce même auteur dit en propres termes : « Nous croyons donc que cette thérapeutique doit être mise en œuvre toutes les fois qu'il s'agit d'une hypertension de la ménopause comportant une symptomatologie subjective marquée, et que l'on ne doit pas priver les malades des bienfaits de cette médication dont l'action est des plus heureuses dans cette forme d'hypertension ».

Le mode d'emploi de ces extraits est très simple. Dans les formes accompagnées d'une symptomatologie prononcée on doit employer les injections intramusculaires : elles doivent être pratiquées tous les jours à la dose de 20 à 40 unités hypotensives (1). Le traitement sera con-

---

(1) Gley et Kisthinios ont trouvé un moyen d'étalonner physiologiquement les substances hypotensives en cherchant le seuil de la réaction d'hypotension. C'est une méthode qui a été employée par A. et B. Chau-

tinué pendant quinze à vingt jours. En général les effets de la première série d'injections sont peu marqués, mais deviennent beaucoup plus manifestes au bout des deuxième et troisième séries. On fera une série tous les mois ou tous les deux mois, selon les cas, en donnant dans l'intervalle pendant une dizaine de jours l'*extrait pancréatique désinsuliné* sous forme de sirop (une cuillère à soupe à chaque repas).

Dans les cas moyens on peut diriger le traitement de la façon suivante :

On commencera par une série d'injections intramusculaires quotidiennes pendant dix-huit jours ; puis repos huit jours ; ensuite on fera prendre, pendant une dizaine de jours l'*extrait désinsuliné* sous forme de *sirop* (une cuillerée à soupe à chaque repas) : puis aucune médica-

---

chard pour déterminer la chronaxie des nerfs vaso-dilatateurs. D'une manière générale, la recherche des seuils d'excitation des nerfs donne en électrophysiologie des résultats très constants. Les auteurs ont pensé que, dans les expériences d'hypotension provoquée où l'excitant n'est plus de nature électrique, mais de nature chimique, la recherche du seuil de la réaction donnerait peut-être aussi des résultats constants. Cette recherche consiste alors à déterminer la quantité minima d'extraits hypotenseurs, capable de provoquer une chute de la pression juste appréciable sur le tracé.

Les résultats obtenus ont été conformes aux prévisions et cette quantité minima est beaucoup moins variable que la chute de pression produite par une dose moyenne d'extrait.

P. Gley et N. Kisthinios ont proposé d'appeler *unité de substance hypotensive la quantité qui, injectée brusquement dans la veine jugulaire d'un lapin de 2 kilogrammes, provoque un abaissement de pression juste enregistrable.*

Dans la pratique, on administre à l'animal 0 gr. 01 de sulfate neutre d'atropine par kilogramme de façon à éviter le ralentissement du rythme cardiaque qui se produit rarement sous l'influence des extraits pancréatiques et dont l'enregistrement gêne celui de la chute de pression (R. Giroux et N. Kisthinios. *Les Extraits pancréatiques désinsulinés*, p. 29, Masson et Cie, éditeurs Paris).

cation pendant quinze jours. Recommencer ensuite une nouvelle série d'injections, et même une troisième si on le juge utile.

Les séries doivent être prolongées plus ou moins longtemps suivant les cas ; mais il est rare qu'on doive aller au-delà de trois ou quatre séries.

Médication sédative

On peut employer la *teinture de belladone* à la dose de XV à XX gouttes avant chacun des deux principaux repas; on peut l'associer aux teintures de jusquiame, crataégus ou valériane.

La teinture de valériane ; même dose, ou en spécialité. La papavérine, à la dose de 0 gr. 06 à 0 gr. 10 par jour, en pilules, associée à la jusquiame.

Les bromures, en potion ou en spécialité.

L'ésérine : 4 à 6 dragées de génésérine par jour.

Le gardénal : 0 gr. 05 le soir avant de se coucher ou la même dose en plusieurs prises de 0 gr. 01 ou 0 gr. 02 espacées dans la journée. Mais il vaut mieux l'employer en une seule prise le soir quelque temps avant de se coucher, pour combattre l'insomnie dont souffrent souvent ces hypertendues.

Traitement hygiéno-diététique

Il faudra donner aussi aux malades des conseils hygiéniques qui peuvent être d'un grand secours.

D'abord, les malades devront éviter toute fatigue phy-

sique : on connaît l'influence du repos sur la tension artérielle. Cependant, il ne faut pas tomber dans l'excès contraire consistant à ne rien faire du tout : la gymnastique suédoise, les exercices modérés, le massage sont de bons sédatifs du sympathique. La marche au grand air est aussi à recommander, mais d'une façon modérée.

Il faudra aussi éviter les émotions : on connaît bien l'influence des émotions sur le sympathique : cette influence se manifeste surtout au moment de la ménopause, où justement la femme est plus sensible aux émotions.

Régime surtout lacto-végétarien et fruitarien. Diminuer les boissons : un litre et demi par 24 heures suffit.

Combattre la constipation.

En dehors de ces prescriptions la malade pourra manger ce qu'elle voudra, mais en évitant de fatiguer son tube digestif.

Supprimer tous les excitants du système nerveux (café, thé, alcool).

Cas traités par les extraits pancréatiques désinsulinés

Voici cinq observations typiques que nous avons choisies parmi un grand nombre.

Obs. 4. — Mme S. ., 42 ans, souffre de maux de tête à siège occipital, très tenaces, depuis plus d'un an. Elle se plaint en outre, de troubles fréquents de la vue, caractérisés par l'apparition brusque de « brouillards » devant les yeux.

Plusieurs fois dans la journée elle accuse des bourdonnements dans les oreilles et des bouffées de chaleur.

La tension artérielle est de 22 pour la maxima, de 14 pour la moyenne et de 11,5 pour la minima.

L'examen des différents organes, et des reins en particulier, ne révèle rien d'anormal.

Mais en l'interrogeant on apprend qu'il y a deux ans ses règles ont été complètement supprimées. On lui fait un traitement par les extraits ovariens, traitement que la malade suit pendant 3 mois sans aucun résultat.

A ce moment on lui conseille un traitement par les extraits pancréatiques désinsulinés de MM. Gley et Kisthinios. Au bout d'une série de 12 injections intramusculaires (40 unités hypotensives par jour) la malade se sent très soulagée des céphalées et la tension n'est que de 18 mx. et 12 my. ; la mesure de la minima est très difficile.

On lui fait encore trois séries semblables à la précédente et la tension baisse à un taux à peu près normal (mx. 14, my. 9) pour s'y maintenir désormais.

Obs. 5. — Mme H.. , 49 ans, vient consulter dans le Service de M. le Pr Vaquez, parce que depuis quelques mois elle présente des céphalées occipitales très violentes, des angoisses passagères et des troubles de la vue.

A l'âge de 47 ans, elle a eu ses dernières règles et c'est à partir de ce moment qu'elle a commencé de ressentir les troubles actuels Cependant ceux-ci ne se sont accentués qu'il y a 6 mois.

Jusqu'à l'âge de 47 ans la malade avait toujours été bien portante et à aucun moment elle ne s'était plainte du moindre symptôme faisant penser à une hypertension artérielle.

Dans ces antécédents il n'y a rien de particulier à signaler. Mère de deux enfants, elle n'a jamais eu d'albumine dans les urinus pendant les grossesses ni en dehors d'elles.

L'examen des différents organes est négatif, sauf pour le cœur, où l'auscultation montre un éclat clangoreux du deuxième bruit aortique. Cependant l'examen orthographique donne une image cardia-aortique normale.

La pression artérielle moyenne est de 14.5, la mx. de 22, la minima difficile à fixer, est aux environs de 9 cm. Hg. Un traitement par des médications sédatives et par l'opothérapie ovarienne se montre complètement inefficace et la pression moyenne reste toujours au même chiffre de 14,5.

On prescrit alors, plusieurs séries d'injections d'*extraits pancreatiques désinsulinés* (4 séries) espacées d'un mois.

La première série n'a qu'une action modérée sur la pression elle reste à 14, mais les symptômes subjectifs s'améliorent.

La 3e série produit une baisse très importante de la pression moyenne qui descend à 11,5, la maxima est de 16. Au bout de la 4e série tous les symptômes ont disparu et la tension est de 14.5 pour la mx., de 10 seulement pour la moyenne.

Obs. 6. (Kisthinios et Davydoff). — Mme H. .. 49 ans. Toujours régulièrement réglée jusqu'à il y a 4 ans. A partir de ce moment, règles irrégulières disparaissant complètement quelques mois plus tard. Depuis 4 ans : *bouffées de chaleur, éblouissements,* pas de céphalée. Mais il y a deux ans, céphalée occipitale soudaine pendant son travail ; cette céphalée, survenue brusquement cette seule fois ne s'est jamais reproduite. Mais à ce moment elle était allée consulter pour ce symptôme. On avait trouvé :

Urée sanguine : 0 gr. 27
Urines : pas d'albumine
Tension artérielle : 25-16 au Vaquez

On fait une saignée et on la renvoie chez elle se reposer.

Actuellement, bouffées de chaleur, sensation de coups violents dans la tête après l'effort (montée d'un escalier, etc.),

bourdonnements d'oreilles, mouches noires devant les yeux engoudissements des mains, parfois un peu d'enflure aux doigts, doigts morts. Bon appétit, mais mange peu à cause de son hypertension.

Depuis deux ans, traitée au benzoate de benzyle, pas d'amélioration.

Tension artérielle actuelle : variable, 30-16, 28-15. On institue un traitement par l'*extrait pancréatique désinsuliné* ; on fait trois séries d'injections séparées par des intervalles de repos pendant lesquels on fait prendre de l'*angioxyl* sous forme de sirop.

Ce traitement a duré trois mois (une série d'injections par mois). *A ce moment la malade ne présente plus aucun symptôme subjectif et sa tension artérielle est* : 18-11.

Obs. 7 (Kisthinios et Davydoff). — Mme T..., 53 ans, ménagère.

La malade soignée depuis deux ans pour hypertension présente des palpitations survenant pendant la journée et la nuit.

Une douleur siégeant dans la région précordiale, se propageant vers l'omoplate gauche, la fait souffrir fréquemment. Ces accidents ont commencé à se manifester il y a deux ans. Depuis, la malade dit avoir maigri de 10 kgr. Elle n'est plus règlée depuis six mois, mais depuis un an et demi, les régles ont commencé à être très irrégulières. La malade ne dort plus bien depuis 2 ans. Elle présente une céphalée matinale, disparaissant quelques heures après. Cette céphalée siège à la partie supérieure du crâne.

Soignée depuis deux ans par des extraits d'ovaires, la malade ne trouvant aucune amélioration n'a pas suivi son traitement avec régularité, et a fini par l'abandonner tout à fait. Depuis plusieurs mois, elle ne suit aucun traitement. Il y a un peu plus d'un an, sa tension artérielle était de 26-13.5 au Vaquez. Elle prenait de l'extrait d'ovaires à

ce moment, mais abandonna ce traitement peu après.

Actuellement sa tension est de 21,5-13 bien que cette malade ne suive aucun traitement depuis plusieurs mois. Pouls : 116. Cœur : tachycardie, clangor aortique, souffle systolique de la pointe, ébauche de bruit de galop.

Pas de pollakyurie nocturne, pas de vertiges ni éblouissements, pas de bourdonnements d'oreilles. On institue un traitement par l'angioxyl selon la technique habituelle. A la fin de la deuxième série d'injections, les signes subjectifs ont disparu et la tension artérielle est de 18-12 à l'appareil de Vaquez.

Obs. 8 (P. Cossa). — Mme R. Marie est une femme de 43 ans sans antécédents pathologiques connus. Elle vient consulter à Sainte-Anne en novembre, parce que depuis dix-huit mois elle présente un état de malaise, d'anxiété continue, sur lequel viennent se greffer des accidents paroxystiques. Brusquement, bouffées de chaleur et impression « *que le sang ne circule pas* », « *que je respire mal* ».

Ces crises durent environ un quart d'heure.

Mais la peur de leur retour, la crainte de mourir dans l'une d'entre elles, effraie la malade Ces derniers temps l'anxiété est devenue permanente et plus vive, « *Tout me fait peur, je n'ai goût à rien, j'ai tout le temps l'impression que quelque chose de fâcheux va m'arriver, que je vais mourir* ». Depuis quelque temps, en outre, de petites obsessions sont survenues, contre lesquelles la malade lutte facilement d'ailleurs : obsession de se jeter par la fenètre, comme l'a fait une jeune fille de sa connaissance.

L'examen ne révèle rien de notable qu'une hypertension artérielle marquée, 22-13 au Pachon. Rien au cœur. La recherche du réflexe oculo-cardiaque ne montre pas de ralentissement du pouls.

Cet état ne cède pas aux moyens habituels ; la tension artérielle de la malade ayant augmenté (25-15), on se décide à

essayer des injections d'angioxyl, d'abord à une ampoule par jour (20 unités). Dès la troisième piqûre, l'angoisse diminue. A la sixième, les phénomènes subjectifs ont totalement disparu. Ce mieux se maintient ensuite. Toutefois, la tension artérielle a baissé de deux points seulement 23-13. On augmente alors la dose quotidienne d'angioxyl, tout en soumettant la malade aux conditions d'hygiène et de régime habituelles du traitement de l'hypertension.

A noter que, dans l'intervalle, la malade, *mal réglée* depuis un certain temps, a vu sa *ménopause devenir complète.*

Des circonstances matérielles obligent d'interrompre la cure à la quinzième injection. Après dix jours sans angioxyl, les phénomènes d'anxiété reparaissent, mais plus légers. La malade revient alors elle-même demander la reprise du traitement Dès la troisième piqûre les troubles subjectifs disparaissent de nouveau complètement. On associe à partir de ce moment des extraits ovariens à l'angioxyl. Tension artérielle : 22-12.

CONCLUSIONS

1° Il existe souvent au cours de la ménopause, naturelle ou artificielle, des troubles plus ou moins profonds dans le fonctionnement d'autres organes et notamment des glandes à sécrétion interne (thyroïde, surrénale, etc., etc.) et du système vago-sympathique.

2° Cliniquement ces troubles se manifestent par des symptômes très variés pouvant donner lieu à différents syndromes qu'on peut diviser en plusieurs groupes :

a) syndromes hypertensifs ;
b) syndromes glandulaires ;
c) syndromes psychiques ;
d) syndromes sympathiques ;

3° Le mécanisme pathogénique de ces différents syndromes paraît relever au moins à l'origine de la suppression de la sécrétion ovarienne.

4° Parmi les médicaments agissant sur les divers troubles de la ménopause (opothérapique, pluriglandulaire, méd. sédative, hyg. diététique) une place de pre-

mier ordre doit être réservée aux *extraits pancréatiques désinsulinés* dont l'action se montre très souvent bienfaisante alors que, fréquemment, les autres médications sont inefficaces.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD

Vu, le Président de la thèse
CLERC.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Abely P. — La mélancolie pancréatique (*Annales Médico-psychologiques*, n° 4, novembre 1930).

Alessandri H — Recherches sur l'effet hypotenseur des extraits pancréatiques désinsulinés (*C. R. S. B.*, t. CV, p. 247).

Bac. — Contribution à l'étude de l'hypertension artérielle (*Thèse de Paris*, 1915-1916).

Bailliart. — Les symptômes oculaires de l'hypertension artérielle (*Pratique Médicale française*, mars 1925). (A)

Barnes. — Some neuropsychic reactions associated with disturbances of ovarian function (*The méd. Clinics of North America*, 1920).

Barrieu. — L'angine de poitrine (*Royat-Journal*, n° 215, 30 décembre 1929).

Barrieu (De Royat). — A propos du traitement de l'angine de poitrine (*L'Hôpital*, avril 1930, n° 261).

Barr. — High arterial blood pressure ; its nature, causes and treatement (*American médecine*, juin, 1923).

Batnaud — La tension artérielle en gynécologie (*Revue des maladies de la nutrition*, avril 1908).

Becart et Gaehlinger. — Un nouveau traitement de l'ulcère gastroduodénal (*Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine de Paris*, n° 6, 1930).

Beclere. — Etude radiologique de l'activité ovarienne

dans ses rapports avec la menstruation et les troubles vasomoteurs de la ménopause (*Académie de Médecine*, 18 novembre 1914).

Benni B. — Contribution au pronostic de l'hypertension (*Acta Medica Scandinav.* Vol. LXIV, fasc. VI, 1926, p. 512).

Bernard Et. — Recherches cliniques et physiopathologiques sur la saignée (*Thèse de Paris*, 1925).

Binet et Langlois. — Le mécanisme régulateur de la pression artérielle (*Presse médicale*, 4 mars 1922, p. 194).

Bloch et Lappas. — Rôle du pneumogastrique dans l'hypertension artérielle (*Monde médical*, 15 octobre 1926, p. 828).

Bourigault. — Les métrorragies essentielles et crépusculaires de la ménopause (*Gazette médicale de Paris*, 18 février 1924).

Brelet. — Pathogénie et traitement de l'hypertension artérielle (*Gazette des hôpitaux*, 9 novembre 1922).

Camus et Langlois. — Sécrétion surrénale et pression sanguine (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 mars 1900, t. III, p. 210).

Cannon et Rapport. — Le centre réflexe de l'adrénalinosécrétion (*American Journal of physiol.*, 1921, t. LVIII, p. 338).

Cappellani (Pr Salvator). — Sur les moyens de combattre l'hypertension artérielle avec étude spéciale des préparations pancréatiques (*Thèse de Doctorat de Giuseppe*, Calabro 1930. *R. Clinique de l'Université de Messine*).

Carmona y Calleja (Luis). — Thérapeutica de urgencia en las afecciones del aparato circulatorio (*Medicina Latina*, n° 5, 1930).

Cawadias A. — L'endartérite oblitérante des extrémités, maladie du métabolisme (*Br. méd. Jour.*, 8 février 1930).

Chabannier et Truchot. — Hypertension avec syndrome d'insuffisance du cœur gauche traitée et améliorée par un extrait d'origine pancréatique (*Société Française d'Urologie*. Séance du 8 juillet 1929).

Champy Ch. (Professeur). — Etude microscopique des effets

vasculaires de l'adrénaline et des extraits du pancréas (*C. R. S. B.*, t. CIV, p. 961).

Charamis J. et Kisthinios N. — Obstruction complète de l'artère centrale de rétine traitée par l'angioxyl (*Soc. d'opht. de Paris*, 20 juillet 1929).

De Certant. — Opothérapie ovarienne (*Bulletin médical*, 14 juin 1930, p. 446).

Chabrol. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle (*Thèse d'Alger*, 1921. *Bibliographie et détails de multiples expériences*).

Claude H. Baruk et Lamache. — Etude sur l'injection intra-veineuse d'adrénaline (*Soc. de Biologie*, 27 novembre 1926).

Cotte. — Hypertension artérielle consécutive à la castration chez la femme (*Soc méd. Hôp. de Lyon*, 21 novembre 1922, 14 novembre 1922, *Lyon Médical*, 10 février 1923).

Cotte. — Hypertension et fibromes utérins (*Soc. méd. Hôp. Lyon*, 21 novembre 1922).

Couchet. — Un nouveau traitement de crise d'angine de poitrine (*La Vie Médicale*, 10 janvier 1930).

Coulaud. — L'opothérapie thyroïdienne et l'opothérapie hypophysaire (*Bulletin médical*, 25 septembre 1920).

Cossa. — Le traitement de l'ictus hémiplégique (*La Science médicale pratique*, 1er janvier 1930).

Cossa. — L'hormone hypotensive du pancréas dans la thérapeutique des états anxieux avec phénomènes vasculaires (*Progrès médical*, n° 10, 1929).

Cornil. — L'hypertension artérielle (*Communication à la Société de physiothérapie*, séance du 1er juin 1930, *Bruxelles Médical*, n° 33, 1930).

Cornil M. — L'hypertension artérielle, aperçu physiopathogénique, traitement récent (*Annales et médecine physique et de physio-biologie XXIIe année*, fascicule 9, 1930).

Cranicianu. — Recherches expérimentales sur les relations entre la sécrétion interne de l'ovaire et le tonus du système végétatif (*Presse médicale*, 28 janvier 1925).

Crile. — The relation of the thyroïd to high blood pressure (*American Medecine*, juin 1923).

Culbertson. — A study of the menopause with special references to its vaso-moter distribabances (*Surgery, Gynecology and obstetrics*, december 1916).

Dalche. — La ménopause chirurgicale (*Progrès médical*, 19 novembre 1921).

Dalche. — Les dysovaries (*Progrès médical*, 26 août 1922).

Daleas. — Accidents tardifs de la castration ovarienne et ménopause physiologique (*Thèse de Toulouse*, 1922).

Danielopolu et Carniol. — Epreuve de l'atropine et de l'orthostratisme (*Archives des maladies du cœur*, mars 1923).

Daniel et Bares. — Du rôle des ovaires dans la pathogénie des fibromes utérins (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 18 novembre 1924, p. 1185).

Daniel. — De l'état des annexes dans les fibromes utérins (*Revue de Gynécologie et de chirurgie abdominale*, n° 1, janvier-février et n° 2, mars-avril 1903, Paris).

Derville. — Les relations fonctionnelles de l'ovaire et de la surrénale (*L'Hôpital*, septembre 1926, p. 582).

Dimitracoff — Artérite oblitérante et extrait pancréatique désinsuliné (*La Vie Médicale*, 10 octobre 1930).

Dimitracoff. — Traitement des ulcères gastro-duodénaux par un nouvel extrait pancréatique (*La Vie Médicale*, 10 février 1930).

Dimitracoff. — Un nouvel extrait pancréatique désinsuliné. Ses indications (*Annales de l'Union des Médecins Bulgares*, juillet 1930, t. XXIII).

Dimitracoff (de Sofia). — Les ulcères gastro-duodénaux et la nouvelle hormone pancréatique (*Clinica-Bulgara*, n° 2, 3e année).

Dimitracoff. — Le traitement des sciatiques par un nouvel extrait pancréatique : l'angioxyl (*Annales de l'Union des Médecins Bulgares*, t. XXIII, juillet 1930).

Dimitracoff. — Contribution au traitement de l'angine de

poitrine par le nouvel extrait pancréatique désinsuliné (*Le Progrès Médical*, n° 43, 25 octobre 1930).

Dillard P. — Des différents modes de traitement de l'anxiété névrophatique (*Thèse de Paris*, 1930).

Donzelot. — Les troubles du rythme cardiaque chez les hypertendus et les athéromateux (*Journal médical français*, mars 1924).

Donzelot. — Les accidents de l'hypertension artérielle permanente (*Bulletin médical*, 1922, n° 31, p. 619).

Donzelot. — Le traitement des hypertensions artérielles (*Le Monde Médical*, n° 747, 1929).

Donzelot. — « Le cœur camouflé » des hypertendus (*Presse Médicale*, 5 août 1922, p. 667).

Donzelot. — Les éclipses cérébrales chez les hypertendus (*La Médecine*, mars 1924).

Dourieux. — Fibromyomes utérins et hypertension artérielle (*Thèse de Lyon*, juillet 1923).

Durieux. — La fonction ovarienne et les troubles de la ménopause dans leurs rapports avec la radiothérapie des fibromyomes utérins (*Thèse de Paris*, 1920).

During. — L'hypertension artérielle. Congrès allemand de Médecine, juillet 1923 (in *« Mouvement médical » de la Presse Médicale*, 22 septembre 1926).

Faber. — The causes of the increase of blood pressure (*Acta Medica Scandinav. Stockolm*, octobre 1914).

Finot (André). — Les grandes questions à l'ordre du jour : deux traitements récents de l'angine de poitrine (*Revue des Thérapeutiques des Alcaloïdes* n° 36, décembre 1929).

Fleischmann. — Hypertension artérielle (*Munch Mediz. Woch.*, 1925, in *« Mouvement médical » ibid*).

Forgue et Massabuau. — Les métrorragies de la ménopause (*Presse médicale*, 28 septembre 1912).

Gaboriau Isabelle. — Contribution à l'étude des métrorragies dites essentielles de ménopause (*Thèse de Paris*, 1919).

Gallais. — Le syndrome génito surrénal (*Thèse de Paris*, 1911-1912).

Gallavardin. — La tension artérielle clinique, Masson, édit., Paris.

Gallavardin. — Valeur séméiologique des hypertensions artérielles modérées (*Journal médical français*, mars 1924, n° 3).

Giroux Léon. — La thérapeutique en 1928 (*Revue Médicale française*, novembre 1929).

Giroux et Yacoel. — L'hypertension de la ménopause (*Bulletin Médical*, 21 juin 1924, p. 703).

Giroux René et Kisthinios N. — L'insuline dans le traitement de certaines formes d'angine de poitrine chez les sujets non diabétiques (*Bull. Acad. Méd.*, 27 novembre 1928).

Giroux René et Kisthinios N. — Les extraits pancréatiques désinsulinés en thérapeutique cardio vasculaire (*Communication de la Société de Médecine*, séance du 22 février 1930).

Giroux R. et Kisthinios N. — Les extraits pancréatiques dans la thérapeutique cardio-vasculaire (*Bulletin Médical*, 22 février 1930).

Giroux et Kisthinios. — Sur le traitement des ulcères gastro duodénaux par certains extraits de pancréas.

Gley. — Quatre leçons sur les sécrétions internes, 2e édition, 1921, p. 62-63).

Gley. — La physiologie des surrénales et la sécrétion d'adrénaline (*Revue de Médecine*, 1923, n° 4, p. 193).

Gley et Champy. — Action des extraits d'ovaire sur la pression artérielle (*Soc. de Biologie*, 11 novembre 1911).

Gley et Champy. — Action des extraits de corps jaunes sur la pression artérielle (*Soc. de Biologie*, 18 novembre 1911).

Gley P. et Kisthinios N. — L'action de l'insuline sur la pression artérielle (*Bull. Acad. Med.*, 27 novembre 1928).

Gley P. et Kisthinios N. — A propos de l'action des

extraits pancréatiques sur la pression artérielle (*Société de Biologie*, 20 mars 1929).

Gley P. et Kisthinios N. — Recherches sur la substance hypotensive du pancréas (*Presse Médicale*, n° 79, 2 octobre 1929).

Gley et Kisthinios. — L'étalonnage physiologique des substances hypotensives (*C. R. S. B.*, t. C, p. 396).

Gley P. et Kisthinios N. — Sur la nature de la substance hypotensive du pancréas (*Presse Médicale*, n° 30, 12 avril 1930).

Gley et Kisthinios. — Ueber die Existenz eines blutdrucksenkenden Pancreashormons (*Wiener Klin. Woch.*, n° 50, 1930).

Gley et Quinquaud. — La fonction des surrénales. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline (*Journal de physiologie et Pathologie générale*, t. XVII, p. 832).

Goldstein Hyman I — Recent advance in treatment (*American Medecin*, juillet 1930).

Goodpasture. — The Journ. of expe. Medicale 1921, p. 407 (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1921, p. 1545).

Gouget. — L'appareil génital dans l'insuffisance surrénale (*Presse Médicale*, 13 décembre 1913).

Hallion. — La sécrétion interne des ovaires (*Journal Médical Français*, août 1925).

Harvier. — La thérapeutique en 1929 (*Revue annuelle*). Propriétés hypotensives des extraits pancréatiques (*Paris Médical* du 7 décembre 1929, p. 485).

Hazard (Dr R.) — Art 29.483. Les récentes acquisitions en thérapeutique : La substance hypotensive du pancréas (*Angioxyl*) dans le traitement de l'angine de poitrine (*Journal de Médecine et de chirurgie pratique*, 10 décembre, t. C.).

Hedon. — Transfusion sanguine réciproque entre deux animaux par anastomose carotidienne (*C. R de la Société de Biol.*, 26 février 1910, p. 341).

Heitz — Hypertension et fibromes utérins (*Académie de Médecine*, 18 avril 1922).

Heitz J. — Du pronostic dans l'hypertension (*Pratique Médicale française*, janvier 1927 A.).

Heitz J. — Du mode d'évolution des artérites athéromateuses sténosantes des membres inférieurs (*Nouer Revista Medicala uniunea Franco-Romana*, n° 6, 1930).

Hondrosom N. — L'action des extraits pancréatiques désinsulinés sur l hypertension artérielle (*Thèse de Bucarest*, 1930).

Hope Potter. — Blood pressure at the climateric (*British Medical*, 2 décembre 1911).

Hopkins. — Climateric hypertension. A study of high blood pressure during and following the menopose (*American Journal Sciences*, juin 1914).

Hopkins. — Les relations entre les surrénales et la circulation sanguine (*Endocrinology*, t. I, 1917, p. 293).

Houssay. — Le rôle physiologique de l'adrénaline (*Presse Médicale*, 21 février 1925, p. 232) (*Presse Médicale*, 17 février 1923, p. 233).

Houssay. — Action fisiologica de las descargas de adrenalina (*Semana Medica, Buenos-Aires*, 20 novembre 1919).

Houssay et Molinelli. — Centre adrénalino-sécréteur hypothalamique (*Soc. de Biol.*, 8 octobre 1925).

Houssay et Molinelli. — Sécrétion réflexe d'adrénaline (*Soc. de Biol.*, 7 août 1924 et 12 mai 1925).

Hull H. — Les vaisseaux sanguins prennent-ils une part active à la progression du sang (*Klin. Wochensch.*, t. I, n° 47, 18 novembre 1922).

Jayle. — Résultats éloignés de la castration chez la femme (*Revue de Gynécologie et de chirurgie abdominale*, 1917).

Julien. — Recherches sur les suites éloignées de l'opération de la castration chez la femme et sur la valeur de l'opothérapie ovarienne (*Thèse de Lille*, 1899-1900).

Kahler. — L'hypertension artérielle (*Wiener Medizin. Wochnsch.*, t. LXXIV, n° 38, 13 septembre 1924).

Kerpola. — Contribution à la symptomatologie et à la pathogénie de l'hypertension dite essentielle (*Rapport et compte-rendu du XIe Congrès de Médecine des Pays du Nord*, Christiana, 3-5 juillet 1923).

Kervarec. — Le traitement des syndromes basedowiens par les extraits pancréatiques désinsulinés (*La Vie Médicale*, 10 avril 1930).

Kervarec et Enachesco. — L'action des extraits pancréatiques privés d'insuline dans l'hypertension artérielle (*Le Progrès Médical*, n° 5, 1930).

Kisthinios N. — Action de l'insuline sur le système parasympathique (*Thèse d'Athènes*, 1925).

Kisthinios N. — Action des extraits pancréatiques (insuline) sur l'hypertension artérielle (*Bull. Acad. Méd.*, 27 novembre 1928).

Kisthinios N. et Davydoff V. — « Les troubles de la ménopause et leur traitement actuel (*Le Concours Médical*, 13 mars 1932).

Kisthinios et Gomez. — Le traitement de l'hypertension artérielle (*Vie Médicale*, 10 novembre 1930).

Kisthinios N. et Gomez D. M. — Le traitement actuel de l'angine de poitrine (*Le Progrès médical*, n° 42, 18 octobre 1930).

Kreis. — Recherches cliniques sur le tonus du sympathique et du para-sympathique en relation avec les troubles de la menstruation (*Gyn. et Obst.* 1922).

Labbé M., Tiner et Doumer. — Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale (*Soc. méd. hôp. de Paris*, 23 juin 1922).

Laignel-Lavastine. — Rapport du sympathique et des glandes endocrines (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, Paris, 1924).

Lanoril. — De l'hypertension artérielle paroxystique (*Thèse de Lille*, 1930).

Landa P. Francisco. — La hipertension arterial y su relacion con el indice proteico del suero sanguineo, tratamiento con extracto pancreatico desinsulinizado (*Thèse de Doctorat de la Faculté de Médecine du Chili* 1930).

Landsberg. — Sur les propriétés trophiques des extraits pancréatiques (*Warszawaskie Czasopiscuo Lekarshie*, n° 12, 1930).

Langeron. — Sur l'action d'une insuline purifiée dans les hypertensions artérielles (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, n° 50, 1929).

Laubry et Mougeot. — Sur le traitement de l'hypertension artérielle par le benzoate de benzyle (*Société Médicale des Hôpitaux*, 20 mai 1921).

Laurens. — Etudes des variations de la pression artérielle pendant l'excitation centrifuge du pneumogastrique (*Thèse d'Alger*, 1920).

Le Barzic. — Contribution à l'étude du traitement des troubles de la ménopause naturelle par l'opothérapie ovarienne (*Thèse de Paris*, 1898-1899).

Leconte. — Ménopause et hypertension (*Journal de Médecine de Paris*, 14 mars 1925, p. 221)

Leschke (Professeur). — Erfahrungen mit dem Kreislemfhormon. Kallikrein, *Münch. Med. Woch.*, n° 36, 1930).

Lévy. — Les bouffées de chaleur de la ménopause opératoire (*Thèse de Paris*, 1899-1900).

Lévy F. — La pression artérielle et ses oscillations physiologiques (*Paris Médical*, n° 20, 17 mai 1919).

Lian et Barrieu. — Angine de poitrine (traitement par un extrait pancréatique désinsuliné). *Année médicale pratique*, 1930.

Lian et Finot. — L'hypertension artérielle (*Bibliothèque des connaissances médicales*, Flammarion, éditeur, 1924).

LUTEMBACHER. — Les accidents cardiaques de l'hypertension artérielle (*Bulletin médical*, 1922, n° 31, p 616).

MARANON. — L'hypertension de la ménopause (*Revue d'endocrinologie*, décembre 1924).

MANNABERG J. — La tachycardie des hypertendus (*Wiener Klin. Wochens*, n° 7, 16 février 1922).

MATHET. — De l'action des extraits pancréatique dans le traitement de l'angine de poitrine (*Thèse de Paris*, 1930).

MEUNIER, — L'adrénalino-sécrétion réflexe (*Thèse d'Alger*, 1925).

MIGNOT R. — Art. 29.462. Clinique et Thérapeutique ; le traitement de l'angine de poitrine (*Journal de Méd. et de Chirurgie pratique*, 10 novembre, t. C.).

MILLER. — Tension artérielle (*Munch. Mediz. Wochenschrift*, 5 janvier 1923).

OBERLING et JUNG. — Paragangliome de la surrénale avec hypertension paroxystique (*Bull. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 18 mars 1927).

OPPERHEIMER et FISHBERG. — Association de tumeurs surrénales et d'hypertension (*Archives of Internal Medic.*, t. XXXIV, n° 5, 15 novembre 1924).

PAILLARD — L'hypertension artérielle consécutive à la castration (*Journal Méd. Français*, novembre 1921 et août 1925).

PARVINSKI. — Hiposthénie cardio-vasculaires de la ménopause (*Académie de Médecine*, 1904).

PELLISSIER Louis. — L'hypertension artérielle solitaire (*Thèse de Paris*, 1927).

PERRIN. — L'hypertension de la ménopause (*Thèse de Paris*, 1926, Arnette, éditeur).

PETITEAU. L'instabilité de la pression artérielle minima en période de ménopause (*Gazette hebdom. Sciences Méd. Bordeaux*, 11 mai 1924).

PETZETAKIS. — Recherches sur l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline en injections intraveineuses (*Société Méd. Hôp. de Lyon*, 9 juin 1925).

Plumier Clermont et Carot. — Action hypertensive de l'adrénaline suivant la voie d'introduction (*Académie Royale de Médecine de Belgique*, 27 février 1926).

Portocalis et Floras. — Observations cliniques sur l'action thérapeutique de l'extrait pancréatique désinsuliné(*Asclepios*, juillet 1930).

Poulain. — Les états veineux de la ménopause (*Gazette des Hôpitaux*. 24 avril 1920).

Prodanof. — L'angioxyl dans le traitement de l'hypertension artérielle (*Clinica Bulgara*, n° 8, 1930).

Quiserne (Dr Pierre).— La médication pancréatique endocrinienne dans les troubles veineux chroniques et leurs complications (*Paris Médical*, 17 août 1929).

Ramond Louis. — Aortite abdominale (*Presse Médicale*, n° 100, 14 décembre 1929).

Regnier. — Contribution à l'étude des propriétés hypotensives de l'angioxyl (*La Bourgogne Médicale*, n° 6, 1930).

Riesman. — Hypertension in women (*Journal of Amer. Med. Ass.*, 2 août 1919).

Roger. — Action des extraits d'organes sur la pression sanguine (*Presse Médicale*, 12 novembre 1921).

Ronsisvalle Francesco. — Sull azione ipotensia degli estratti pancreatici (*Il Morgani*, n° 25, 1930).

Sagarra M. — Etude pathogénique et chimique de l'hypertension de la ménopause (*Thèse Paris*, 1930).

Saidman. — Notes sur les rayons ultra-violets et le traitement des glandes à sécrétion interne (*Académie de Médecine*, 22 juillet 1914).

Sajous. — The relation of the endocrine organ to high blood pressure (*Am. Med.* juin 1923).

Schickele. — Etude sur la fonction des ovairess (*Gyn. et Obst.* 1922).

Schultz et Biehn — Sur la fréquence de quelques plaintes accusées par malades atteintes d'hypertension artérielle (*Deutsch Mediz. Wochens*, n° 1, p. 25, 1925).

SCHLESINGER. — Existe-t-il une hypertension de la ménopause (*Berliner Klin. Wochensch.*, n° 21, 23 mai 1921).

SCHRAPF. — Du mécanisme antagoniste des nerfs vasomoteurs du tonus vasculaires et de l'automatisme vasculaire (*Presse Médicale*, 16 juillet 1924, p. 602).

STADLER. — Hypertension artérielle (*Congrès allemand de Médecine*, juillet 1923).

STEWART. — Insuffisance adrénalinique (*Endocrinology*, t.V, 1921, p. 283).

STEWART et ROGOFF. — Relations entre la moelle et l'adrénalino-sécrétion surrénale et spontanée (*Journal of Exper. Med.* 1917, t. XXVI, p. 613).

TARGOWLA et RUBERNOVITCH. — Syndrome d'involution sénile améliorée par le traitement à l'hormone hypotensive du pancréas (*Encéphale*, janvier 1930).

THEODORESCO et VISNEAU. — Résultats obtenus avec l'extrait pancréatique désinsuliné dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'hypertension artérielle (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Bucarest et de la Société des Sciences Médicales de Cluj*, n° 5, mai 1930).

TOMESCU et BUSCANI Ionescu. — Recherches expérimentales sur les extraits pancréatiques désinsulinés (*Romania Médicala*, 1930).

TOURNADE et CHABROL. — L'adrénalinémie (*Revue de Médec.* 1923, n° 4, p. 222).

TOURNADE et CHABROL. — Evolution de nos connaissances en physiologie surrénale (*Journal Médic. français.* juin 1925, t. XIV, n° 6).

TOURNADE A. — La sécrétion surrénale de l'adrénaline *Paris Médical*, 1er mai 1926, p. 423).

TOURNADE A. — Existe-t-il une adrénalinémie physiologique (*Journal de Méd. et chirurgie de l'Afrique du Nord*, février 1922, p. 57).

TOURNADE et CHABROL. — Le procès de l'adrénalinémie

physiologique le pour et le contre (*Comptes rendus de la Soc. de Biol. de Paris* 8 avril 1922, p. 778).

Tournade. — La régulation réflexe de la pression artérielle et sa provocation par l'hypertension aortique (*Soc. de Biol,* 23 avril 1921, p. 721).

Tournade, Chabrol et Marchand. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle. La régulation centrale (*Soc. de Biol.*, 26 février 1921, p. 609).

Tournade, Chabrol et Wagner. — Topographie du système nerveux adrénalino sécrétoire (*Soc. de Biol.*, 17 octobre 1925).

Tournade et Chabrol. — Intervention synergique de la reaction adrénalino sécrétoire et vaso-motrice dans la correction des troubles de la pression artérielle (*Soc. de Biol.*, 24 avril 1926).

Tournade, Chabrol et Wagner. — Action dépressive de la cocaïnosation bulbaire sur l'adrénalino-sécrétion et l'adrénalinémie physiologique (*Soc. de Biol.*, 19 juin 1925).

Tournade et Chabrol. — Effets adrénalino-sécrétoires de l'excitation du vague (*Soc. de Biologie,* 21 novembre 1925).

Tournade et Chabrol. — Détermination de la quantité d'adrénaline sécrétée par la capsule surrénale pendant l'excitation du splanchnique, calcul du taux de l'hyperadrénalinémie ainsi créée (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXXVIII, p. 6).

Tuffier et Maute. — Les accidents de la ménopause artificielle (*Presse Médicale*, 23 novembre 1912).

Valleteau de Mouillac. — L'âge critique, troubles nerveux et psychiques (*Thèse de Bordeaux*, 1906-1907).

Vaquez. — Maladies du cœur.

Vaquez. — Les chutes accidentelles de la pression au cours de l'hypertension artérielle permanente (*Académie de Médecine*, 11 mars 1919).

Vaquez, Donzelot et Geraudel. — Le surrénalone hypertensif (*La Presse Médicale*, n° 11, 6 février 1929).

VAQUEZ, GLEY P. et KISTHINIOS N. — Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas (*Société Biol.*, 20 mars 1929).

VAQUEZ H., GIROUX R. et KISTHINIOS N. — De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de l'angine de poitrine (*Presse Médicale*, n° 79, 2 octobre 1929).

VAQUEZ et LECONTE. — Le passé, le présent et l'avenir des hypertendus (*Paris Médical*, n° 27, 2 juillet 1921).

VIGNES. — Notes et recherches sur la menstruation (*Thèse de Paris*, 1914).

VIGNES. — Les ménopauses (*Revue Inter. de Méd. et de Chir.*, septembre 1925).

VINCENT. — Données récentes sur les fonctions des organes adrénalinogènes (*Endocrinology*, t. I, 1917, p. 140).

VOLHARD. — L'hypertension artérielle (*Congrès allemand de Méd*, juillet 1923).

WAGNER. — Le système nerveux adrénalino-sécréteur (*Thèse vétérinaire*, Paris 1925-1926).

WEIL (J. A.). — Sur un cas d'angio-nécrose vraisemblablement sympathique se traduisant par du livedo et des crises solaires ; endartérites et endo-capillarites probables. (*Réunion dermatologique de Strasbourg*, 10 novembre 1929).

WOLF. — Pancréas extrakt zur behablung des angina pectoris (*Med. Klink.*, n° 46, 1929).

ZALZAL. — Troubles cardiaques de la ménopause (*Thèse de Lyon*, 1885).

ZENOPE. — Hypertension artérielle par insuffisance des glandes génitales (*Revue Française de Gyn. et d'obst.*, juillet 1929).

ZENOPE. — Les petits signes de l'insuffisance ovarienne *Rev. Fr. de Gyn. et Obst.*, avril 1924).

ZUNZ et GOVAERTS — Action hypotensive du sang carotidien recueilli pendant l'excitation du vague (*Soc. de Biol.*, 11 juillet 1924).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE :

Physiologie 11
Relations du corps jaune avec la menstruation normale 12
Ovaire et glandes endocrines 14
— — système vago-symphatique 18
Sécrétion ovarienne et régulation de la pression sanguine 20

DEUXIÈME PARTIE :

Clinique 25
Syndromes hypertensifs 26
Pathogénie 27
Syndromes psychiques et thyroïdiens 30
— vago-sympathiques 35
Traitement opothérapique 38
Opothérapie pluriglandulaire 40
— pancréatique 42
Médications sédatives 45
— hygiéno-diététique 45
Cas traités par les extraits pancréatiques désinsulinés 46

CONCLUSIONS 53
BIBLIOGRAPHIE 55

1932. Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.